

NOVEL POLYMER AND ITS PRODUCTION

Reference (2)

Patent Number: JP61111326
Publication date: 1986-05-29
Inventor(s): TANAKA MIKIAKI; others: 03
Applicant(s): WAKO PURE CHEM IND LTD; others: 01
Requested Patent: JP61111326
Application Number: JP19850183185 19850821
Priority Number(s):
IPC Classification: C08G63/06
EC Classification:
Equivalents: JP6010252B

Abstract

PURPOSE: To obtain the titled colorless or substantially white polymer having a high MW and a small dispersion and containing no polymerization catalyst, by polycondensing lactic acid and/or glycolic acid in the presence of an inorganic solid acid catalyst.

CONSTITUTION: Lactic acid and/or glycolic acid which are selected according to the purpose of use are polycondensed at 100-150 deg.C and a pressure of 350-30mmHg for at least 2hr in the absence of any catalyst to obtain a low-molecular (co)polymer of a MW of 2,000-4,000. Lactic acid and/or glycolic acid selected according to the purpose from among lactic acid (a highly concentrated aqueous solution), glycolic acid (an aqueous solution) and said (co)polymer are polycondensed at 150-250 deg.C and a pressure of 30-1mmHg for at least 10hr in the presence of 0.5-30wt% inorganic solid acid catalyst (e.g., acid clay) in, optionally, solvent (e.g., water) to obtain a (co)polymer of lactic acid and/or glycolic acid of a weight-average MW \geq about 5,000 and a dispersion of about 1.5-2.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-111326

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

③ 公開 昭和61年(1986)5月29日

C 08 G 63/06

6537-4J

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

④ 発明の名称 新規重合体及びその製造法

② 特 願 昭60-183185

② 出 願 昭59(1984)7月6日

② 特 願 昭59-140356の分割

⑦ 発 明 者	田 中	幹 晃	浦和市別所2丁目13番3号
⑦ 発 明 者	小 川	泰 亮	茨木市中穂積1-7番32-503号
⑦ 発 明 者	宮 川	力	川越市笠幡2090番地21号
⑦ 発 明 者	渡 辺	俊 雄	川越市霞ヶ関南2丁目12番10号
⑦ 出 願 人	和光純薬工業株式会社		大阪市東区道修町3丁目10番地
⑦ 出 願 人	武田薬品工業株式会社		大阪市東区道修町2丁目27番地

明 細 書

1. 発明の名称

新規重合体及びその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 乳酸及び／又はグリコール酸から成り、重量平均分子量約 5,000以上、分散度約 1.5～2である、乳酸若しくはグリコール酸の重合体又はそれらの共重合体。

(2) 乳酸及び／又はグリコール酸を重合させて高分子重合体を製造するに際し、触媒として無機固体酸触媒を用いることを特徴とする、乳酸若しくはグリコール酸の重合体又はそれらの共重合体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、乳酸の重合体若しくはグリコール酸の重合体又は乳酸とグリコール酸との共重合体(以下、これらをポリ乳酸類と総称する。)、及びその製造方法に関する。

近年、プラスチック公害を緩和するための易分解性高分子として、また、生体吸収性医薬剤

用高分子としてなど、分解性高分子が少なからず注目されている。

上記の如き目的の爲のものとして、特開昭 58-45920 号公報に、乳酸とグリコール酸とを強酸性イオン交換樹脂の存在下で重合させる方法が開示されており、それによると、重量平均分子量が約 8,000 乃至 35,000 の実質的に重合触媒を含有していない重合体が得られるとされている。

しかしながら、上記方法で製造された重合体は、分子量分散度が3前後或いはそれ以上と大きく、使用に際し、溶解性、その他の面に於て要因が複雑になり、コントロールに多大の問題があるので、生体吸収性医薬剤用高分子として用いる場合などにはあまり好ましいとはいえない。しかもこの方法では、重合触媒として用いられる強酸性イオン交換樹脂が加熱重合反応時に熱によって劣化し、得られる重合体中に溶け込んで、それが重合体の着色となって現われる。更にまた、一旦着色した重合体からそのような着色を除去するのは難しく、完全に除去するのは実上不可能で

ある。かかる着色は商品価値を落すのみならず、それが不純物に起因するものである以上好ましくない状態であることはいうを俟たない。

かかる状況に鑑み、本発明者らは、ポリ乳酸類の有効で且つ上記の如き欠点のない製造法について鋭意研究を重ねた結果、乳酸及び／又はグリコール酸を無機固体酸触媒の存在下に重合反応させることにより、重量平均分子量が約 5,000 以上と大きく、分散度が約 1.5~2 と小さい、且つ重合触媒を全く含有していない、若しくは実質的に含有していない、無色乃至殆ど白色のポリ乳酸類が得られることを見出し、これに基づいて更に研究した結果、本発明を完成した。

本発明は、(1)乳酸及び／又はグリコール酸から成り、重量平均分子量約 5,000 以上、分散度約 1.5~2 である、乳酸若しくはグリコール酸の重合体又はそれらの共重合体、及び(2)乳酸及び／又はグリコール酸を重合させて高分子重合体を製造するに際し、触媒として無機固体酸触媒を用いることを特徴とする、乳酸若しくはグリコ-

ル酸の重合体又はそれらの共重合体の製造法である。

本発明のポリ乳酸類の製造法に於て、原料として用いる乳酸としては通常各種濃度の乳酸水溶液が任意に選ばれるが、作業性の点からいえば乳酸濃度は高い方が良く、85%以上が望ましい。また、入手可能ならば水溶液としてではなく乳酸そのものを用いた方が良いことはいうまでもない。また、グリコール酸としては、通常、結晶のものがそのまま用いられるが、水溶液として用いても一向に差し支えない。乳酸とグリコール酸とを例えば結晶等の固体のものを用いる場合には、要すればこれらを溶解する溶媒を用いてもかまわない。該溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、アセトンなどが挙げられる。

本発明のポリ乳酸類の製造法において、原料として用いられる乳酸及び／又はグリコール酸としては、それらの低分子重合物を用いてもよい。また、共重合体を得る場合にはそれらの低分子共重合物を用いてもよい。

該低分子重合物としては、例えば乳酸のオリゴマー(例、ダイマー、トリマーなど)、グリコール酸のオリゴマー(例、ダイマー、トリマーなど)などが挙げられる。

また、該低分子重合物或は低分子共重合物としては、乳酸及び／又はグリコール酸を触媒の非存在下に重合させて得られたものが挙げられる。該低分子重合物或は低分子共重合物を製造する際の反応温度及び反応時間としては、例えば 100~150℃/350~30mmHg で 2 時間以上、通常は 2~10 時間程度、例えば、105℃/350mmHg から 150℃/30mmHg まで段階的に温度及び減圧度を高めながら 5~6 時間減圧下加熱反応させることにより水分を除去すればよい。このようにして、分子量約 2000~4000 の低分子重合物或は低分子共重合物が容易に得られる。

また、該低分子重合物或は低分子共重合物としては、無触媒で行なう公知の方法で重合して得られたものでもよい。該公知方法としては、例えば工業化学雜誌第 88 巻 383~386 頁(1985 年)に

記載された方法、即ち乳酸とグリコール酸とを常圧下無触媒で 202℃、6 時間反応させる方法が挙げられる。また、該公知方法としては、例えば米国特許第 2,362,511 号公報に記載された方法、即ち、乳酸とグリコール酸とを 200℃の温度で 2 時間反応させ、次いで減圧下長時間加熱を続ける方法なども挙げられる。

本発明に係るポリ乳酸類は、乳酸単独の乳酸の重合体若しくはグリコール酸単独のグリコール酸の重合体、又は乳酸とグリコール酸との任意の割合、好ましくは乳酸約 50~65 重量%及びグリコール酸約 50~5 重量%、より好ましくは乳酸約 80~95 重量%及びグリコール酸約 40~5 重量%、更に好ましくは乳酸約 80~95 重量%及びグリコール酸約 40~15 重量%の乳酸とグリコール酸との共重合体から成る。乳酸とグリコール酸との共重合体における特に好ましい比率としては、乳酸約 75±2 モル%及びグリコール酸約 25±2 モル%が挙げられる。

本発明に於て用いられる無機固体酸触媒としては、例えば、酸性白土、活性白土、ベントナイト、カオリン、タルク、ケイ酸アルミ、ケイ酸マグネシウム、アルミナボリア、ケイ酸等が挙げられる。これらは夫々単独でも二種以上混合してでも使用でき、いずれもそのまま、或いは要すれば金属イオン等を除く為に、例えば約5~20%濃度の塩酸等で洗浄して用いられる。

本発明に於て用いられる無機固体酸触媒の量は、乳酸及び／又はグリコール酸の総量に対し、通常約0.5~30% W/W、好ましくは約1~20% W/W程度が、1乃至数回に分けて用いられる。該触媒は反応系中に反応の途中で添加してもよい。

本発明の重合反応に於ける反応温度は、例えば通常約150~250℃であり、好ましくは約150~200℃である。本反応は、減圧下に行なうのが好ましく、減圧としては例えば通常約30~1mmHg、好ましくは約10~1mmHgである。本反応の反応時間は例えば通常約10時間以上であり、好ましくは約10~150時間、更に好ましくは約10~

100時間である。

乳酸及び／又はグリコール酸を原料物質として用いる場合の反応条件としては、次のものが好ましい。例えば、100~150℃/350~30mmHgで2時間以上、通常は2~10時間程度、例えば、105℃/350mmHgから150℃/30mmHgまで段階的に温度及び減圧度を高めながら5~6時間減圧下加熱反応させることにより水分を除去した後、150~200℃/10~1mmHgで10時間以上（通常は100時間ぐらい迄でよい）脱水重合反応させる。

また、上記した低分子の重合体或は共重合体を原料物質として用いる場合の反応条件としては、次のものが好ましい。即ち、例えば、150~200℃/10~1mmHgで10時間以上（通常は100時間ぐらい迄でよい）脱水重合反応させる。

反応終了後は、反応液を単に熱湯で過すか、或は塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトン等の適当な溶媒（重合体と同量乃至10倍量程度使用）に重合体を溶かして過す等により、用いた固体酸触媒を取り除けば（本発明

の固体酸触媒法は通常の定性用濾紙を用いた吸引濾過等により容易に取り除くことができる）、前者即ち反応液をそのまま過した場合にはそれだけで、また後者即ち反応液を溶媒に溶かして過した場合には、用いた溶媒を濃縮留去することにより、目的の高分子量ポリ乳酸類を容易に得ることができる。また、要すれば、過した反応液を直接、或は溶媒を用いた場合には濃縮した濾液を、大量の沈澱剤中に往々尋常法により分離してもよいし、更に必要であれば再沈澱等により精製すればよい。尚、前記イオン交換樹脂を触媒として用いた場合にはこのような操作を繰り返してもその着色は容易には除去し得ない。

本発明によれば、重量平均分子量約5,000以上（好ましくは約5,000~20,000）の高分子量ポリ乳酸類を得ることができ、得られた重合体は分散度が約1.5乃至2と小さく、また外觀着色は殆ど阻害されず、重合触媒は全く含有していない、若しくは実質的に含有していない。

本発明によれば、その製品は工業的に容易に実

施できる。また、用いられる重合触媒はポリ乳酸類にも溶媒にも溶解しないので、生成物から完全に除去することができる。従って、得られた重合体中への重合触媒の混入は実質的になく、また重合体の着色も殆どない、分散度が約1.5乃至2と小さい高分子量の重合体を容易に得ることができる。

本発明方法に於ては、無機固体酸触媒を用いるので、無触媒でこれを行なった場合と比べ、反応時間が短縮できるというメリットがある。即ち、同じ分子量の重合体或は共重合体を得るのに本発明方法によれば無触媒で行う場合よりも短かい反応時間でこれを得ることができる。

本発明の重合体或は共重合体は主に医薬品の製剤基剤として利用できる。例えばステロイドホルモン類、ペプチドホルモン類、或は癌ガン剤等を含有させ、埋込み型若しくはマイクロカプセル型徐放性製剤として、或は癌ガン剤を含有した微粒を送り高徐放性製剤として有利に利用できる。

以下に実験例及び実施例を挙げて本発明を更に

詳細に説明する。

実験例 1. (乳酸重合反応)

85%乳酸水溶液 180g (乳酸として1.5mol) に無機固体酸触媒 6.8gを添加し、窒素気流下 100 ~ 150 °C / 350 ~ 30mmHgで段階的に6時間減圧加熱を行ない留出水を除去した。その後更に固体酸触媒6.8gを追加し、175°C / 6 ~ 5 mmHgで72時間脱水重合反応させた。

本法による乳酸の重合体製造に於ける反応時間と到達重量平均分子量との関係を表1に示す。

また、比較のために、重合触媒として市販の強酸性イオン交換樹脂であるダウエックス50W (ダウケミカル社製 (米国), 登録商標) を用いた場合の結果も併せて表1に示す。

尚、本明細書に於ては、重量平均分子量及び分散度 (分散度 = 重量平均分子量 / 数平均分子量) は、分子量既知の標準ポリスチレンを用いたゲル浸透クロマトグラフィー法により測定し、求めた。

表1. 重合触媒の種類と到達分子量

触媒	時間	酸性白土	ケイ酸アルミ	活性白土	ダウエックス 50W
媒	(1)	6.8g	6.8g	6.8g	6.8g
	(2)	6.8g	6.8g	6.8g	6.8g
反応12時間後		—	6,200 (1.71)	5,000 (1.63)	—
"	24 "	8,900 (1.88)	11,200 (1.66)	8,800 (1.61)	9,100 (2.43)
"	36 "	16,600 (1.72)	15,800 (1.65)	12,700 (1.62)	11,400 (2.63)
"	48 "	—	19,100 (1.66)	16,700 (1.50)	14,900 (2.80)
"	60 "	26,500 (1.73)	22,500 (1.66)	19,900 (1.67)	17,800 (2.81)
"	72 "	(注1) 29,300 (1.77)	25,800 (1.66)	23,700 (1.81)	20,200 (2.80)
重合体外観 (注2)		殆ど白色	殆ど白色	殆ど白色	所測色 (時間とともに濃くなる。)

(注1) 反応時間：65時間後

(注2) 各反応時間毎に得られた重合体を4倍量の塩化メチレンに溶解し、濾過 (東洋濾紙No.131使用) して触媒を除いた後、濃縮して溶媒を除去し、得られた重合体をJISK8004の2に従い (即ち、試料約3gを時計ガラスにとり、白紙の上において測べる) 試験した。

表中、触媒添加量(1)は最初の触媒添加量を、触媒添加量(2)は水分除去後の175℃/6~5 mmHgでの重合反応開始時に追加した触媒添加量を夫々表わし、反応時間は175℃/6~5 mmHgでのそれ表わす。また、表中到達分子量の下の()内の値は分散度を表わす。

表1から明らかなように、本発明によれば、容易に、重合触媒の溶存が殆どない、重量平均分子量的5,000以上の高分子量ポリ乳酸を得ることができ、得られた重合体には殆ど着色は認められず、分子重量分散度はいずれも2以下と小さいものが得られ、また、重合反応の反応速度も触媒の添加によって明らかに促進された。

実験例 2. (乳酸・グリコール酸重合)

85%乳酸水溶液 180g(1.5mol)とグリコール酸 38g(0.5mol)とを混合し、これに無機固体酸触媒 8.7gを添加して、窒素気流下 100~150℃/250~30 mmHgで6時間減圧加熱を行ない留出水を除去した。その後更に固体酸触媒 8.7gを追加し、175℃/6~5 mmHgで72時間脱水重合反応させ

た。

本法による乳酸とグリコール酸の共重合体製造に於ける反応時間と到達重量平均分子量との関係を表2に示す。

また、比較のために、重合触媒として強酸性イオン交換樹脂(ダウエックス50W)を用いた場合の結果も併せて表2に示す。

以下空白

表2.

重合触媒の種類と到達分子量

触媒	種類	触媒添加量	酸性白土	ケイ酸アルミ	活性白土	ダウエックス50W
触媒	(1)	8.7g	8.7g	8.7g	8.7g	8.7g
	(2)	8.7g	8.7g	8.7g	8.7g	8.7g
	反応12時間後	5.100 (1.72)	—	—	—	—
	" 24 "	12,600 (1.72)	12,600 (1.72)	11,700 (1.72)	10,200 (1.69)	10,500 (2.47)
	" 36 "	18,600 (1.73)	18,600 (1.73)	17,800 (1.74)	18,100 (1.65)	14,400 (2.44)
	" 48 "	22,900 (1.65)	22,900 (1.65)	22,000 (1.64)	20,400 (1.64)	18,900 (2.46)
重合体外觀	" 60 "	25,400 (1.68)	25,400 (1.68)	25,800 (1.68)	22,800 (1.63)	22,200 (2.47)
	" 72 "	27,900 (1.76)	27,900 (1.76)	28,600 (1.66)	26,000 (1.63)	25,300 (2.76)
	重合体外觀	殆ど白色	殆ど白色	殆ど白色	殆ど白色	殆ど白色 (時間とともに 暗くなる。)

※:各反応時間毎に得られた共重合体を、4倍量の塩化メチレンに

溶解し、ろ過(東洋濾紙No.131使用)して触媒を除いた後、

濃縮して残渣を除去し、得られた共重合体をJISK8004

の2に従い(図4、試料約3gを時計サライにとり、白紙の上

において調べる)試験した。

表2中、触媒添加量(1)は最初の触媒添加量を、触媒添加量(2)は水分除去後の175℃/8~5 mmHgでの重合反応開始時に追加した触媒添加量をそれぞれ表わす。また、表中到達分子量の下の()内の値は分散度を表わす。

表2から明らかなように、本発明によれば、容易に、重合触媒の溶存が殆どない、重量平均分子量約5,000以上の高分子量乳酸・グリコール酸共重合体を得ることができ、得られた共重合体には殆ど着色は観測されず、分子量分散度も全て2以下と小さいものが得られる。また、重合反応の反応速度も触媒の添加によって明らかに促進された。

上記の本発明の共重合体を重クロロホルム溶液として核磁気共鳴スペクトルで、乳酸とグリコール酸との共重合組成を分析した結果を以下に示す。

以下余白



時間加熱を行なった。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレン 400mlを加えて、攪拌溶解後、酸性白土を濾過(東洋濾紙No.131を使用)して除き、濾液を濃縮乾燥して、殆ど白色の重合体 100gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ22,000及び1.75であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、共重合体を白金シャーレ上にとり、炭酸ナトリウム溶液処理を行なった後、アルミニウム及びケイ素について、それぞれアルミノン法及びモリブデンブルー法を適用して比色定量した結果、いずれも不検出であり、触媒の混入は認められなかった。

実施例 2.

触媒としてケイ酸アルミ 27.2gを用いた以外は、全て実施例1.と同様に反応を行ない、殆ど無色の重合体 92gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ21,800及び1.70であった。触媒をカオリン又はタルクにしても同様であった。

表3.
本発明の共重合体の共重合組成

(乳酸:グリコール酸) モル%
(重量%)

反応時間	酸性白土	ケイ酸アルミ	活性白土
12時間	—	75.5:24.5 (78.3:20.7)	—
24時間	75:25 (78.8:21.2)	75:25 (78.8:21.2)	75.5:24.5 (79.3:20.7)
36時間	75:25 (78.8:21.2)	75:25 (78.8:21.2)	75:25 (78.8:21.2)
48時間	75:25 (78.8:21.2)	76:24 (79.7:20.3)	75:25 (78.8:21.2)
60時間	75.5:24.5 (79.3:20.7)	75.5:24.5 (78.3:20.7)	76:24 (79.7:20.3)
72時間	75.5:24.5 (79.3:20.7)	75.5:24.5 (78.3:20.7)	75.5:24.5 (79.3:20.7)

実施例 1.

温度計、コンデンサー、窒素導入管を備えた四頸フラスコに、85%乳酸水溶液 180g及び酸性白土 13.8gを加え、窒素気流下で、内温及び内圧をそれぞれ105℃、350mmHgから150℃、30mmHgまで、段階的に温度及び減圧度を高めながら、6時間かけて減圧加熱を行ない、留出水を除去した。引き続き内圧を3mmHgとし、内温175℃で50

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

実施例 3.

実施例1.と同様に、85%乳酸水溶液 180gを用い、酸性白土の代りに活性白土8.8gを仕込み、留出水を除去した後の加熱反応を内圧5mmHg、内温185℃で6時間行ない、殆ど白色の重合体 90gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ20,800及び1.85であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

実施例 4.

85%乳酸水溶液 160g、グリコール酸 38g及び活性白土 17.4gを用いた以外は、全て実施例1.と同様に反応を行ない、殆ど白色の共重合体 122gを得た。この共重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ20,100及び1.70であった。更に得られた共重合体を重クロロホルム溶液として核

磁気共鳴スペクトルで分析した結果、乳酸とグリコール酸との共重合組成は76mol% : 24mol% (79.7重量% : 20.3重量%)であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

実施例 5.

85%乳酸水溶液 181g、及びグリコール酸 17.5g及び酸性白土 8gを仕込み、留出水を除去した後の加熱反応を内圧 3mmHg、内温 170℃で50時間行ない、殆ど白色の共重合体 130gを得た。この共重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ28,100及び1.73であり、更に、乳酸とグリコール酸との共重合組成は88mol% : 12mol% (90.9重量% : 9.1重量%)であった。

触媒をケイ酸アルミ、ペントナイト、カオリンにしても同様の反応及び結果が得られた。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

乳酸二量体(乳酸ラクテート) 87g、グリコール酸二量体(グリコール酸グリコレート) 56g及び酸性白土 7.5gを用いた以外は、全て実施例6.と同様に反応を行ない、殆ど白色の共重合体 98gを得た。この共重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ21,000及び1.75であり、更に、乳酸とグリコール酸との共重合組成は58.3mol% : 41.5mol% (64.8重量% : 35.4重量%)であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

特許出願人 武田薬品工業株式会社
和光純薬工業株式会社

実施例 6.

93%乳酸水溶液 148g及びグリコール酸 38gを用い、202℃で6時間の加熱反応を行ない、重量平均分子量 2,700、共重合組成 乳酸 : グリコール酸 = 75mol% : 25mol%の共重合体を得た。

実施例1.と同じ重合装置に、得られた共重合体 100gと酸性白土 10gをとり、内圧を5mmHgとし、内温 180℃で50時間加熱を行なった。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレン 500mlを加えて、混拌溶解後、酸性白土を濾過(東洋濾紙No.131を使用)して除き、濾液を濃縮乾固して、殆ど白色の重合体 82gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ23,700及び1.73であり、更に、乳酸とグリコール酸との共重合組成は75mol% : 25mol% (78.8重量% : 21.2重量%)であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

実施例 7.